

ОСТЕОПЕНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Евгений Владимирович Тимофеев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Евгений Владимирович Тимофеев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: darrieux@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Для синдрома Марфана (СМ) характерно нарушение метаболизма костной ткани, приводящее к ее обеднению солями кальция и развитию остеопении. Ремоделирование костной ткани при СМ ассоциировано с активацией сигнального пути TGF- β . Особенности костного метаболизма и степень остеопении у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью (МВ) ранее не оценивались. **Материалы и методы.** Обследовано 119 лиц мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,4 \pm 1,5$ лет) из числа пациентов ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (г. Санкт-Петербург) с диагнозом недостаточность питания (средний индекс массы тела $16,38 \pm 1,1$ кг/м²). Всем проведено антропометрическое и фенотипическое обследование, 80 юношам проведено определение лабораторных маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин), а также остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L1-L4). **Результаты.** Для юношей с МВ по сравнению с контролем характерны более низкие значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ): $-1,23 \pm 0,73$ vs $0,34 \pm 0,80$ STD ($p=0,00001$). Выраженное снижение МПКТ (менее $-1,5$ STD) выявляется только у лиц с МВ (35,3% vs 0%, $p=0,01$). У юношей с МВ оказался существенно выше уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы, что свидетельствует об активации костеобразования, а превышение пороговых значений этих показателей определяется только у пациентов с МВ. Превышение пороговых значений β -CrossLaps (маркера деградации коллагена) обнаружено у 84,0% лиц основной группы и 35,7% контрольной ($p=0,002$). Выявленные сдвиги костного метаболизма сочетаются с активацией сигнального пути TGF- β — превышение пороговых значений обеих изофракций определялось существенно чаще у лиц с МВ. **Выводы.** Для юношей с МВ характерно выраженное снижение МПКТ. Со снижением минеральной плотности тесно связаны такие костные признаки как арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки и арковидное небо. Для молодых мужчин с МВ характерно нарушение равновесия между образованием костной ткани и ее разрушением, что связано с высокой активностью TGF- β сигнального пути.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани; марфаноидная внешность; минеральная плотность костной ткани; костный метаболизм

OSTEOPENIA AS A MANIFESTATION OF HEREDITARY DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE

© Evgeny V. Timofeev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Evgeny V. Timofeev — PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine. E-mail: darrieux@mail.ru

SUMMARY. Marfan syndrome (MS) is characterized by a violation of bone metabolism, leading to its depletion of calcium salts and the development of osteopenia. Bone remodeling in MS is associated with activation of the TGF- β signaling pathway. Features of bone metabolism and the degree of osteopenia in persons of young age with marfanoid habitus (MH) has not previously

been assessed. **Materials and methods.** The study included 119 males aged 18 to 25 years (mean age 20.4 ± 1.5 years) from among those examined in the state medical "Mariinsky city hospital" (St. Petersburg) with a diagnosis of malnutrition (mean body mass index 16.38 ± 1.1 kg/m²). All of them underwent anthropometric and phenotypic examinations, 80 young men underwent laboratory tests to determine markers of bone formation (alkaline phosphatase, osteocalcin), as well as osteodensitometry of the lumbar spine (L1-L4). **Results.** For men with MH compared to a control characterized by lower values of bone mineral density (BMD): of 1.23 ± 0.73 vs 0.34 ± 0.80 ($p=0.00001$). A marked decrease in BMD less than -1.5 STD is detected only in individuals with MH (35.3% vs 0%, $p=0.01$). The level of osteocalcin and alkaline phosphatase was significantly higher in boys with MH, which indicates activation of bone formation, and the excess of the threshold values of these parameters is determined only in patients with MH. Exceeding the threshold values of β -CrossLaps (a marker of collagen degradation) was found in 84.0% of the study group and 35.7% of the control group ($p=0.002$). Identified the changes of bone metabolism are associated with activation of signaling pathways of TGF- β — exceeding the threshold values of both fractions was determined significantly more frequently in patients with MH. **Summary.** Men with MH characterized by a pronounced decrease in BMD, associated with arachnodactyly, dolichostenomely, deformation of the chest and high palate. For young men with MH characterized by an imbalance between bone formation and destruction, which is associated with high activity of TGF- β signaling pathway.

KEY WORDS: hereditary connective (dysplasia) tissue disorders; marfanoid habitus; mineral bone density; bone metabolism

Изучение связи наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) с особенностями метаболизма костной ткани и снижением костной плотности — актуальная проблема современной медицины [2, 3]. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями, в основном среди лиц пожилого возраста — переломами позвонков и костей периферического скелета. Между тем, известно, что в число факторов, играющих важную роль в патогенезе остеопороза и связанных с ним переломов, входит формирование низкого пика костной массы в молодом возрасте. Сенильный остеопороз рассматривается как педиатрическое заболевание, истоки которого лежат в детском возрасте, поскольку до 90% генетически детерминированной костной массы накапливается в детском и пубертатном возрасте [1, 16]. В связи с этим в последние годы в России отмечается повышение интереса к проблеме остеопении у детей и подростков [10]. Общепризнанно, что дефицит костной массы ассоциирован с недостаточностью питания. С другой стороны, можно предполагать, что характер метаболизма костной ткани связан с ННСТ, проявляющимися вовлечением костной системы.

Наиболее изученными являются аспекты минерального обмена у пациентов с синдромом Марфана (СМ). Признается факт снижения минеральной плотности костной ткани

(МПКТ) у таких больных [19]. Между тем механизмы развития остеопении при СМ остаются недостаточно изученными. Известно, что в основе остеопороза лежит дефицит кальция. Однако было показано, что уровень кальция у лиц с СМ не отличается от контрольной группы [20]. В то же время для больных СМ характерны более высокие значения показателей, характеризующих резорбцию костной ткани, в первую очередь — β -CrossLaps — продукта деградации коллагена 1-го типа. С усиленным распадом соединительной ткани связано повышенное выведение кальция с мочой. С другой стороны, имеются указания на повышение при СМ остеокальцина и щелочной фосфатазы — наиболее информативных маркеров образования новой костной ткани [7, 19, 21]. Таким образом, при СМ обнаруживаются лабораторные признаки активации остеосинтеза и деградации костной резорбции.

В качестве патогенетического механизма ремоделирования костной ткани следует рассматривать активацию сигнального пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [18]. С повышением активности этого цитокина связывают структурные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СМ, первичным пролапсом митрального клапана и таким диспластическим фенотипом как марфаноидная внешность (МВ) [9, 15, 17]. Таким образом, можно предполагать, что для

пациентов с СМ и родственным ему ННСТ характерна активация синтеза костной ткани на фоне мутации гена TGF- β , регулирующего работу остеобластов. В результате этого формируется дефектная костная ткань, которая быстро деградирует и распадается [13].

Особенности костного метаболизма у лиц с различными диспластическими фенотипами, в первую очередь, характеризующимися вовлечением костной системы, ранее не изучались. Не проводилась также оценка дефицита плотности скелета у пациентов с МВ, распространенность которой среди практически здоровых лиц молодого возраста достаточно высока (11%). Все вышеперечисленное обуславливает актуальность настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 119 лиц мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,4 \pm 1,5$ лет) из числа обследованных в ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (Санкт-Петербург) с диагнозом недостаточность питания (средний индекс массы тела $16,4 \pm 1,1$ кг/м²). Всем обследуемым были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования. 80 юношам проведено лабораторное исследование с целью определения маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин), а также остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4). Результаты определения МПКТ пациентов сравнивались с референсной базой данных, которой снабжено программное обеспечение денситометра. Для оценки МПКТ пациентов использовался Z-критерий, представляющий собой число стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста, пола, этнической принадлежности с учетом весоростовых показателей обследуемого. Денситометрия проводилась на аппарате LunarProdigy («GeneralElectric», США) с установленным программным обеспечением ENCORE 2007 version 6.80.002. 39 юношам с недоста-

точностью питания, прошедшим фенотипическое обследование, был определен уровень в CrossLaps (исследование выполнено в Лабораторной службе «ХЕЛИКС», Санкт-Петербург).

Диагностика МВ осуществлялась согласно согласованным критериям, возрастным особенностям и уточненному алгоритму [3–8, 11]. О МВ говорили при выявлении не менее четырех костных признаков, при обязательном наличии арахнодактилии (выявление хотя бы одного из симптомов — симптомы большого пальца и запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы одного из двух коэффициентов) [12, 14]. Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.). Значимость различий между качественными признаками определялась при помощи непараметрического метода Фишера ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено сравнение МПКТ среди лиц с признаками МВ (17 человек) и контрольной группой (13 юношей). Важно подчеркнуть, что группы не различались по значениям индекса массы тела, — в группе МВ он составил $16,9 \pm 1,5$ кг/м², в контрольной группе — $17,4 \pm 1,8$ кг/м² (таблица 1).

Как видно из таблицы, у лиц основной группы по сравнению с контрольной имеет место достоверное снижение МПКТ. При этом снижение МПКТ выявляется только у лиц основной группы, менее $-1,5$ STD встречается у трети пациентов с МВ (различия достоверны), а значительное снижение МПКТ (менее $-2,0$ STD) определено у трех юношей с МВ, что составляет 17,6%.

При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные отрицательные связи между такими КП как арахнодактилия ($r = -0,43$), долихостеномелия ($r = -0,34$) и арковидное небо ($r = -0,28$) и значениями МПКТ, $p < 0,05$.

Для выявления взаимосвязи между МВ и особенностями метаболизма костной ткани

Таблица 1

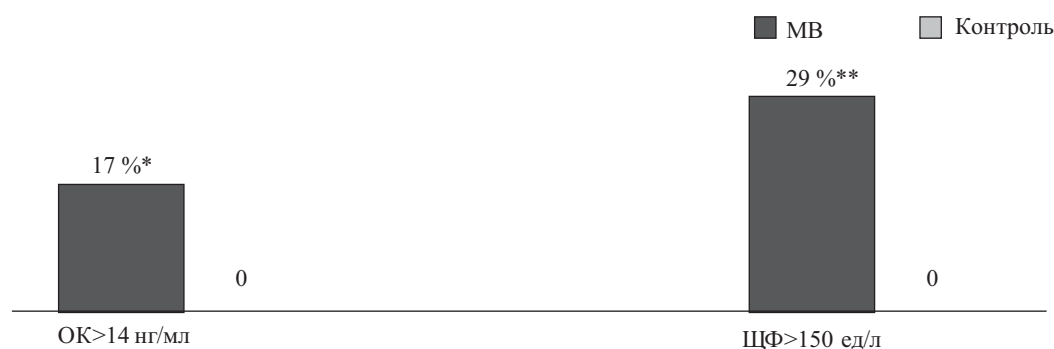
Показатели минеральной плотности костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатели остеоденситометрии	МВ (n=17)	Контроль (n=13)	Достоверность различий
Среднее значение МПКТ в STD (Z-критерий)	$-1,23 \pm 0,73$	$0,34 \pm 0,80$	0,00001
Снижение МПКТ менее $-1,5$ STD	6–35,3%	0	0,01
Снижение МПКТ менее $-2,0$ STD	3–17,6%	0	0,11

Таблица 2

Лабораторные маркеры метаболизма костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=35)	Контроль (n=18)	Достоверность различий
Остеокальцин, нг/мл	11,2±7,6	6,7±1,3	0,01
Щелочная фосфатаза, ед/л	107,1±52,0	79,0±18,6	0,03
Общий белок, г/л	71,4±4,0	71,9±3,3	0,62
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	1,6±0,8	1,6±0,6	0,89
Паратиреоидный гормон, нг/мл	40,1±15,8	49,2±13,7	0,04
Сывороточный кальций, ммоль/л	2,6±0,1	2,6±0,1	0,28
Сывороточный фосфор, ммоль/л	1,38±0,14	1,35±0,13	0,45

Рис. 1. Частота выявления повышенных значений лабораторных маркеров остеосинтеза у юношей с марфаноидной внешностью. * $p=0,06$. ** $p=0,01$

было проведено исследование лабораторных маркеров костеобразования и остеорезорбции (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, у юношей с МВ выявляются статистически достоверные различия в уровне основных маркеров метаболизма костной ткани. Так, у таких пациентов оказался существенно выше уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы, что свидетельствует об активации костеобразования. В то же время, значимых различий концентрации фосфора и кальция в сформированных группах выявлено не было. Однако уровень паратиреоидного гормона оказался достоверно ниже у лиц основной группы, что может свидетельствовать о нарушении фосфорно-кальциевого обмена. Следует особо отметить, что ни у одного обследуемого с МВ уровень паратгормона не выходил за пределы возрастной нормы. Важным представляется и тот факт, что превышение пороговых показателей остеокальцина и щелочной фосфатазы выявляется только у юношей с МВ (рис. 1).

Для определения активности костной резорбции была определена концентрация в сыворотке крови β -CrossLaps у юношей с МВ,

Таблица 3

Концентрация сывороточного β -CrossLaps у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=25)	Контроль (n=14)	Достоверность различий
β -CrossLaps, нг/мл	0,84±0,38	0,76±0,45	0,55
Повышение β -CrossLaps более 0,584 нг/мл	21–84,0	5–35,7	0,002

контрольную группу составили юноши с единичными костными признаками (табл. 3).

Как видно из таблицы, у юношей основной группы уровень сывороточного β -CrossLaps оказался недостоверно более высоким, нежели в группе контроля. Однако повышенные значения (превышение более 0,584 нг/мл) определяются у 84% лиц основной группы и лишь у трети обследованных группы контроля, $p=0,002$. Таким образом, для юношей с большим количеством значимых костных признаков (МВ) характерна активация процессов остеорезорбции.

Ранее уже отмечалось, что патогенетической основой ремоделирования костной тка-

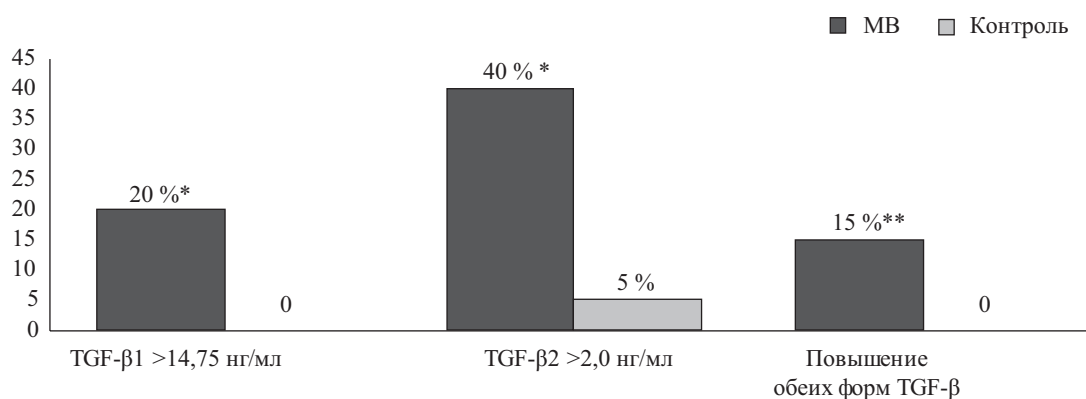


Рис. 2. Сывороточная концентрация TGF-β 1 и 2 у юношей с марфаноидной внешностью. * p=0,04. ** p=0,09

ни у пациентов с СМ рассматривается активация сигнального пути TGF-β. Юношам с МВ также свойственна активация сигнального пути TGF-β — превышение пороговых значений хотя бы одной изофракции этого цитокина определяется у 45% лиц основной группы и лишь у 5% контрольной (p<0,01) (рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительных нарушениях метаболизма костной ткани у пациентов с МВ уже в молодом возрасте. Эти изменения приводят к существенному снижению МПКТ у лиц с большим числом специфичных костных признаков. Это подтверждается и более частым выявлением в группе молодых мужчин с МВ случаев значительного снижения МПКТ, что не встречается у лиц с единичными костными признаками.

Тот факт, что группы МВ и контроля не различались по значению индекса массы тела, свидетельствует о том, что определяющим фактором в снижении МПКТ является не уровень питания, как это принято считать, а наличие специфичных костных признаков. Можно утверждать, что костные признаки, избранные в качестве наиболее специфичных для диагностики МВ, ассоциированы со снижением МПКТ. Это симптомы арахнодактилии, деформация грудной клетки, арковидное небо, коэффициенты долихостеномелии. В то же время наличие таких признаков как сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие и лицевые дизморфии не вносит, очевидно, существенного вклада в значение МПКТ.

Были выявлены также существенные изменения биохимических показателей, харак-

теризующих метаболизм костной ткани у лиц молодого возраста в зависимости от наличия признаков МВ. Таким юношам свойственны повышение уровня остеокальцина и щелочной фосфатазы — основных лабораторных маркеров образования костной ткани. Повышение костеобразования у таких пациентов сопровождается увеличением потребностей костной ткани в кальции. Обычно это реализуется через активацию паратиреоидного гормона, способствующего повышению кальциевой реабсорбции в почечных канальцах и более активному всасыванию его в кишечнике. Между тем, у лиц молодого возраста с МВ было выявлено некоторое снижение уровня паратиреоидного гормона, что, по-видимому, и обуславливает выявленное снижение МПКТ у юношей с МВ. Между тем, различий в концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нами не выявлено.

Было также показано, что активация процессов костеобразования у лиц с МВ сочетается с повышением и обратных процессов, — резорбции костной ткани. Об этом свидетельствует значимое повышение у таких юношей в сыворотке крови продуктов деградации коллагена — β-CrossLaps. При проведении анализа встречаемости костных признаков у лиц в зависимости от уровня β-CrossLaps показано, что значимые признаки, такие как долихостеномелия, арахнодактилия и деформации грудной клетки достоверно чаще выявляются у лиц с повышенными значениями этого параметра. МВ выявляется у лиц с повышенным β-CrossLaps в два с половиной раза чаще, нежели в группе с нормальными значениями этого показателя.

Выявленные сдвиги лабораторных показателей, характеризующих процессы образова-

ния и деградации костной ткани обусловлены активацией сигнального пути TGF- β . Следует отметить, что повышение уровня этого цитокина является весьма специфичным для пациентов МВ (45%), равно как и больных с СМ (100%) [18].

ВЫВОДЫ

1. Для юношей с марфаноидной внешностью характерно выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. Со снижением минеральной плотности тесно связаны такие костные признаки как арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки и арковидное небо.

2. Для молодых мужчин с марфаноидной внешностью характерно нарушение равновесия между образованием костной ткани и ее разрушением, что связано с высокой активностью TGF- β сигнального пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб., Ольга; 1998.
2. Белоусова Т.И., Убелс М.А., Земцовский Э.В. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани у лиц молодого возраста. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013; 5 (3): 145–51.
3. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глозов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсеева М.Е., Кадурин Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожаков Г.И., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6); S5: 2–24.
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Вютрих Е.В., Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Бергмане О.А., Зарипов Б.И., Коршунова А.Л., Панкова И.А. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013; 102: 38–44.
5. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Вютрих Е.В., Хасанова С.И., Давтян К.Р., Тимофеев Е.В., Пшепий А.Р. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (2S-2): 63–8.
6. Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Парфенова Н.Н., Вютрих Е.В., Хасанова С.И., Давтян К.Р., Тимофеев Е.В. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. теоретические подходы и практическое применение классификации. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (2): 162.
7. Земцовский Э., Тимофеев Е., Вютрих Е., Малев Э., Реева С., Лунева Е., Парфенова Н. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 3–8.
8. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 4 (8): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.
9. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101.
10. Малинин В.Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга. Травматология и ортопедия России. 2006; 2: 192.
11. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 1 (Прил. 1): 1–32.
12. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Автореф. дис... к.м.н. СПб.; 2011.
13. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., Земцовский Э.В., Ольховик А.Ю. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8 (6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642–49.
14. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., Малев Э.Г., Вютрих Е.В., Бергмане О.А., Земцовский Э.В. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013; 21: 62–9.
15. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31.
16. Тимофеев Е., Земцовский Э. Распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого воз-

- раста. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 21–9.
17. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Кардиология. 2018; 58 (S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435.
 18. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора роста- β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10 (1): 49–56. DOI: 10.17816/PED10149–56.
 19. Giampietro P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *OsteoporosInt*. 2003; 14: 559–63.
 20. Gray J.R., Bridges A.B., Mole P.A., Pringle T., Boxer M., Paterson C.R. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J*. 1993; 69: 373–5.
 21. Greenspan S.L., Myers E.R., Kiel D.P., Parker R.A., Hayes W.C., Resnick N.M. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med*. 1998; 104 (6): 539–45.
-
- REFERENCE**
1. Avrunin A.S. Formirovanie osteoporoticheskikh sdvigoв v structure kostnoj tkani (kostnye organy, struktura kostnoj tkani i ee remodelirovanie, koncepcija patogeneza osteoporoza, ego diagnostiki i lechenija) [Formation shifts for osteoporosis in the structure of the bone (bony organs, bone structure and its remodeling, the concept of the pathogenesis of osteoporosis, its diagnosis and treatment)]. St. Petersburg: Olga publishers; 1998. (In Russian).
 2. Belousova T.I., Ubels M.A., Zemtovsky E.V. Osteoporoz i nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani u lic mladogo vozrasta [Osteoporosis and inherited connective tissue diseases in young age]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2013; 5 (3): 145–51. (In Russian).
 3. Zemtovsky E.V., Anastasieva V.G., Belan Yu.b., Brzhesky V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorsky V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., evseviev M.E., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov A.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Konev V.P., etc. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendacii [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations]. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009; 8 (6); S5: 2–24. (In Russian).
 4. Zemtovsky E.V., Malev E.G., Reeva S.V., Luneva E.B., Parfenova N.N., Lobanov M. Yu., Belyaeva E.L., Vyutrih E.V., Timofeev E.V., Belousova T.I., Bergmane O.A., Zaripov B.I., Korshunova A.L., Pankova I.A. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy [Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 102: 38–44. (In Russian).
 5. Parfenova N.N., Reeva S.V., Malev E.G., Lobanov M. Yu., Belyaeva E.L., Vyutrih E.V., Hasanova S.I., Davtyan K.R., Timofeev E.V., Pshepij A.R. Vozrastnye aspekty problem diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkcii soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue] *Arterial'naya gipertenziya*. 2008; 14 (2S-2): 63–8. (In Russian).
 6. Zemtovsky E.V., Reeva S.V., Malev E.G., Lobanov M. Yu., Belyaeva E.L., Parfenova N.N., Vyutrih E.V., Hasanova S.I., Davtyan K.R., Timofeev E.V. Algoritmy diagnostiki rasprostranennyh displasticheskikh sindromov i fenotipov. teoreticheskie podhody i prakticheskoe primenenie klassifikacii [Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 15 (2): 162. (In Russian).
 7. Zemtovsky E., Timofeev E., Vyutrih E., Malev E., Reeva S., Luneva E., Parfenova N. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Algoritmy diagnostiki [Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. The diagnostic algorithms]. *Medicine: theory and practice*. 2017; 2 (2): 3–8. (In Russian).
 8. Zemtovsky E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Kakaja iz dvuh dejstvujushih nacional'nyh rekomendacij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable]. *Pediatr*. 2017; 4 (8): 6–18. (In Russian). DOI: 10.17816/PED846–18
 9. Luneva E.B., Malev E.G., Korshunova A.L., Reeva S.V., Timofeev E.V., Zemtovsky E.V. Projavlenija kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana I marfanoidnoj vneshnost'ju [Manifestations of a cardiomyopathy at patients with Marfan's syndrome and marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2016; 4 (7): 96–101. (In Russian). DOI: 10.17816/PED7496–101.
 10. Malinin V.L. Jepidemiologicheskie aspekty osteopenii u podrostkov i junoshej Sankt-Peterburga [Epidemiological aspects of osteopenia among adolescents and youths in St. Petersburg]. *Travmatologija I ortopedija Rossii*. 2006; 2: 192. (In Russian).
 11. Nasledstvennye narushenij asoedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendacii (pervyj peresmotr) [Official Russian guidelines for inherited connective tissue diseases]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 1 (Pril. 1): 1–32. (In Russian).
 12. Timofeev E.V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov I fenotipov I ih vzaimosvjaz' s osobennostjami serdechnogo ritma u lic mladogo vozrasta [Prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the heart rhythm in young people].

- alence of the displastic syndromes and phenotypes and their interrelation with features of a warm rhythm at persons of young age] [Autoreferat of dissertation]. Saint Petersburg; 2011. (In Russian).
13. Timofeev E.V., Belousova T.I., Vyutrih E.V., Zemtsovsky E.V., Ol'hovik A. YU. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani I laboratornye marker kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. *Pediatr.* 2017; 8 (6): 42–9. (In Russian).
 14. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M. Yu., Malev E.G., Vyutrih E.V., Bergmane O.A., Zemtsovsky E.V. Dolichostenomelija kak kriterij diagnosticki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus]. *Byulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi I endokrinologii im. V.A. Almazova.* 2013; 21: 62–9. (In Russian).
 15. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Zemtsovsky E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti I morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri jetom displasticheskom fenotipe [A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevant to this dysplastic phenotype]. *Pediatr.* 2017; 8 (2): 24–31. (In Russian). DOI: 10.17816/PED8224–31.
 16. Timofeev E., Zemtsovsky E. Rasprostranennost' vneshnih i kardial'nyh priznakov dizembriogeneza u prakticheski zdorovyh lic molodogo vozrasta [Prevalence of external and cardiac signs of dysembryogenesis in practically healthy young people]. *Medicine: theory and practice.* 2017; 2 (2): 21–9. (In Russian).
 17. Timofeev E.V., Malev E.G., Zemtsovsky E.V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. *Kardiologiya.* 2018; 58 (S4): 29–36. (In Russian).
 18. Timofeev E.V., Malev E.G., Luneva E.B., Zemtsovsky E.V. Aktivnost' transformiruyushchego faktora rosta- β u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [The activity of transforming growth factor- β in young age with marfanoid habitus]. *Pediatr.* 2019; 10 (1): 49–56. (In Russian).
 19. Giampietro P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *OsteoporosInt.* 2003; 14: 559–63.
 20. Gray J.R., Bridges A.B., Mole P.A., Pringle T., Boxer M., Paterson C.R. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J.* 1993; 69: 373–5.
 21. Greenspan S.L., Myers E.R., Kiel D.P., Parker R.A., Hayes W.C., Resnick N.M. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med.* 1998; 104 (6): 539–45.